

**ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА ТА ГІНЕКОЛОГІЇ
АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ**

БЕРБЕЦЬ АНДРІЙ МИКОЛАЙОВИЧ

УДК 618.89-06:618.36-07:612.621.31-07:616-005

**ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ, ПОЛОГІВ ТА СТАН ПЛОДА У ЖІНОК, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ
ЗАГРОЗУ ПЕРЕРИВАННЯ ВАГІТНОСТІ
В І ТРИМЕСТРІ**

14.01.01 – Акушерство і гінекологія

**АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук**

Київ – 2005

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Буковинському державному медичному університеті МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
Кравченко Олена Вікторівна,
Буковинський державний медичний університет МОЗ України, завідувач
кафедри акушерства, гінекології та перинатології

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Коломійцева Антоніна Георгіївна,
Інститут педіатрії, акушерства та гінекології
АМН України, завідувач відділення патології
вагітності та пологів;

доктор медичних наук, професор
Пирогова Віра Іванівна,
Львівський національний медичний університет
ім. Данила Галицького МОЗ України,
завідувач кафедри акушерства, гінекології та
перинатології факультету післядипломної освіти

Провідна установа: Київська медична академія післядипломної
освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України, кафедра
акушерства, гінекології та перинатології

Захист дисертації відбудеться “ 10 ” травня 2005 року о 15.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01 при Інституті педіатрії, акушерства та гінекології АМН України (04050, м. Київ, вул. Мануїльського, 8).

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Інституту педіатрії, акушерства та гінекології АМН України (04050, м. Київ, вул. Мануїльського, 8).

Автореферат розісланий “ 16 ” березня 2005 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

Л.В. Квашніна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Серед найважливіших проблем сучасного акушерства одне з перших місць посідає проблема невиношування вагітності. В Україні питома вага невиношування у загальній кількості вагітностей складає біля 9,1% (Коханевич Є.В., Дудка С.В., Геревич Й.Я., 2001), і не має тенденції до зниження (Писарева С.П., Коломійцева А.Г., Діденко Л.В., Воробйова І.І., 2001; Коломійцева А.Г., Писарева С.П., Яремко Г.Є., 2001). Несприятливий вплив невиношування на перебіг вагітності та пологів не викликає сумніву. При обтяженні перебігу вагітності в І триместрі загрозою викидня зростає частота таких ускладнень як загроза передчасних пологів (до 25-30%), фетоплацентарна недостатність (до 20-24%), аномалії пологової діяльності (до 20%). При ускладненні перебігу вагітності невиношуванням гіпоксія та затримка розвитку плода зустрічаються відповідно з частотою 18,1% і 14,5%, у стані асфіксії народжується 17,5% немовлят (Krabbendam I., Dekker G.A., 2004).

У вивченні проблеми невиношування вагітності досягнуті сьогодні значні успіхи. Велика увага надається дослідженням гормональних, генетичних, імунних, інфекційних причин невиношування. Розроблені нові методи лікування загрози викидня та профілактики подальших ускладнень вагітності. Однак, патогенез розладів у плаценті, що формується, при невиношуванні І триместру, потребує подальшого розгляду. Недостатньо вивченими також є особливості змін в системі гемостазу при розвитку симптомокомплексу невиношування ранніх термінів. Взаємозв'язок патологічних процесів, які відбуваються в системі гемостазу, та адаптації трофобласту, як його білковосинтезуючої, так і гормональної функцій, залишається мало з'ясованим. Потребує дослідження і зв'язок між синтезом білків вагітності в І триместрі і виникненням плацентарної недостатності в більш пізніх термінах гестації. Також недостатня увага надається комплексному лікуванню первинної плацентарної недостатності, що виникає в ранні терміни гестації, і головною ознакою якої є невиношування вагітності.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри акушерства, гінекології та перинатології Буковинського державного медичного університету “Репродуктивне здоров'я. Профілактика структурно-функціональних уражень фето-плацентарного комплексу при порушеному періоді гестації, прогнозування і корекція перинатальних наслідків адаптації новонароджених”, що затверджена Міністерством охорони здоров'я України на 2001-2005 роки (шифр теми: 20.00.0001.01, № держреєстрації 01.01.U005242).

Мета дослідження. Удосконалити лікувально-профілактичні заходи у жінок, які на початок вагітності мали загрозу її переривання, шляхом вивчення білковосинтезуючої функції трофобласту, системи гемостазу та гормональних показників в першому триместрі та плацентарної недостатності

в більш пізніх термінах вагітності, що дасть можливість знизити частоту невиношування вагітності та перинатальних ускладнень.

Завдання дослідження.

1. Вивчити особливості перебігу гестації, пологів та стану новонароджених у жінок з ознаками невиношування вагітності в I триместрі шляхом клініко-статистичного дослідження.

2. Дослідити особливості гормонального статусу шляхом визначення в сироватці крові рівня гормонів репродуктивної системи (естрадіолу, прогестерону) та якісного визначення стану гормональної адаптації у здорових вагітних та жінок із загрозою переривання (невиношування) вагітності в I триместрі.

3. Визначити стан білковосинтезуючої функції трофобласту та плаценти, що формується, за результатами кількісного визначення білків зони вагітності (ТБГ, АМГФ, ПАМГ) в сироватці крові здорових вагітних та жінок із загрозою переривання (невиношування) вагітності в I триместрі.

4. Здійснити аналіз показників тромбоцитарно-судинного гемостазу та загального коагуляційного потенціалу крові у здорових вагітних та жінок із загрозою переривання вагітності в I триместрі.

5. Відстежити наявність кореляційних зв'язків між показниками системи гемостазу, гормональними показниками та рівнем білків зони вагітності у здорових вагітних та жінок із загрозою переривання вагітності в I триместрі.

6. Встановити взаємозв'язок між змінами білковосинтезуючої функції трофобласту у вагітних із загрозою викидня I триместру і виникненням плацентарної недостатності в більш пізніх термінах гестації.

7. Розробити лікувально-профілактичні заходи, спрямовані на покращання стану трофобласту та плаценти, що формується, у жінок із ознаками невиношування вагітності I триместру, оцінити їх ефективність шляхом вивчення протікання гестації, пологів та стану новонароджених.

Об'єкт дослідження: невиношування вагітності в I триместрі гестації.

Предмет дослідження: перебіг гестаційного періоду, пологів, післяпологового періоду, здоров'я і розвиток новонароджених від матерів, які перенесли загрозу викидня в I триместрі, функціональний стан плацентарного комплексу та системи гемостазу у вагітних із невиношуванням, оптимізація методу профілактики і лікування децидуально-трофобластичних розладів при невиношуванні вагітності ранніх термінів.

Методи дослідження: клінічні, клініко-статистичні, біохімічні, гормональні, гемостазіологічні, інструментальні, математичні.

Наукова новизна одержаних результатів. У роботі вперше розкрито значення комплексного визначення порушень білковосинтезуючої та гормональної функцій плаценти, що

формується, та розладів в системі гемостазу в патогенезі невиношування I триместру гестації; встановлено цінність визначення рівнів білків вагітності (ТБГ, АМГФ) як діагностичного критерію розвитку плацентарної недостатності II-III триместру при загрозі викидня ранніх термінів. Вперше вивчено кореляційні зв'язки між показниками системи гемостазу, гормональними показниками та рівнем білків зони вагітності у здорових вагітних та жінок із загрозою переривання вагітності в I триместрі. Вперше розроблено і обґрунтовано комплексне лікування з використанням гормональної терапії, екстракту гінкго білоба та ериніту, проаналізовано її клінічну ефективність щодо перебігу вагітності, пологів та стану новонароджених за наявності загрози викидня в I триместрі, та оцінено особливості її дії на функціональний стан плаценти та показники гемостазу.

Практичне значення одержаних результатів. Встановлено діагностичну цінність дослідження показників системи регуляції агрегантного стану крові та функції плацентарного комплексу (білків вагітності та гормонів) у вагітних з ознаками невиношування в I триместрі. Запропонований спосіб прогнозування невиношування вагітності в ранніх термінах дозволяє у 87,5% випадків передбачити у вагітної жінки появу ознак загрози викидня на доклінічному етапі. Удосконалений метод корекції зазначеного ускладнення вагітності дозволив зменшити кількість випадків порушень перебігу гестаційного періоду та пологів, пов'язаних із розладами функціонування плаценти в ранніх термінах: гестозів II половини вагітності – в 2,48 раза, загрози передчасних пологів – в 2,86 раза, плацентарної недостатності – в 2,85 раза, асфіксії новонароджених – в 4,55 раза. Основні наукові положення, висновки і практичні рекомендації, розроблені в процесі дослідження, впроваджені в роботу рододопоміжних закладів Чернівецької, Хмельницької, Сумської, Харківської областей, використовуються в навчальному процесі кафедр акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету, а також кафедри охорони материнства і дитинства Ужгородського національного університету.

Особистий внесок здобувача. Дисертантом самостійно проаналізована наукова та патентно-інформаційна література з проблеми невиношування вагітності I триместру. Проведено формування груп обстежуваних, забір матеріалу, первинна обробка та статистичний аналіз результатів клінічних, лабораторно-біохімічних та функціональних методів дослідження. Більша частина лабораторних досліджень виконана безпосередньо автором чи за його участю. Дисертантом написано всі розділи дисертації, сформульовано висновки та запропоновано практичні рекомендації, забезпечено їх впровадження в медичну практику та відображення в опублікованих працях за темою роботи, які автор самостійно чи за допомогою наукового керівника підготував до друку. Самостійно проведено лікування вагітних із загрозою викидня ранніх термінів.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації доповідались і обговорювались на: VI з'їзді Всеукраїнського лікарського товариства (Чернівці, червень 2001 р.), I Всеукраїнській науково-практичній конференції “Актуальні питання перинатології” (Чернівці,

вересень 2001 р.), 4-м Российском научном форуме “Охрана здоровья матери и ребенка” (Москва, травень 2002 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції “Актуальні питання акушерства” (Тернопіль, квітень 2003 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції “Актуальні проблеми морфологічної діагностики хвороб плода і дитини” (Чернівці, жовтень 2004 р.), підсумкових наукових конференціях співробітників Буковинського державного медичного університету (2002-2004). Матеріали роботи представлені на Міжнародній конференції “Family health – XXIst century” (“Здоровье семьи – XXI век”), м. Гоа, Індія, травень 2004 р.

Публікації. За результатами дисертації опубліковано 12 наукових робіт: 3 статті у фахових журналах, 3 – у збірниках наукових праць, 6 публікацій у матеріалах конференцій та тезах доповідей, а також 2 Деклараційні патенти України.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 171 сторінці машинописного тексту, ілюстрована 49 таблицями і 12 рисунками, які займають 10 сторінок. Робота складається із вступу, огляду літератури, матеріалу і методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, покажчика використаної літератури, який містить 237 джерел, що займає 29 сторінок.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Для досягнення поставленої мети та вирішення задач ми ретроспективно вивчили особливості перебігу вагітності та пологів на підставі клініко-статистичного аналізу карт амбулаторного спостереження, історій пологів та історій розвитку новонародженого у 80 жінок, вагітність яких ускладнилася загрозою викидня в I триместрі, у порівнянні з групою з 30 жінок, у яких вагітність перебігала фізіологічно. Після чого 96 вагітних із клінікою невиношування в I триместрі гестації були включені в основну групу. Болі низом живота були у 39 вагітних ($40,63 \pm 5,01\%$), кров'яністі виділення із статевих шляхів мажучого характеру – у 22 жінок ($22,92 \pm 4,29\%$), поєднані скарги – у 35 вагітних ($36,46 \pm 4,91\%$). УЗД-ознаки загрози переривання вагітності (сегментарні скорочення матки) спостерігались у 77 вагітних ($80,21 \pm 4,01\%$). Жінки з важкою екстрагенітальною патологією, істміко-цервікальною недостатністю, а також з ізосенсибілізацією за АВ0 і Rh системами крові, та клінічною картиною ендокринних розладів (гіперандрогенія, інфантилізм, опасистість) були виключені з числа обстежених. Групу контролю склали 30 вагітних з нормальним перебігом гестації. Вік обстежених жінок коливався від 20 до 35 років (середній вік – $24,69 \pm 0,61$ року). За віковим та соціальним складом групи були приблизно однаковими. До груп обстежених ми включили вагітних жінок, які в I триместрі здали аналізи на TORCH-інфекції, і у яких результати аналізів були негативними.

Схема клініко-лабораторного обстеження вагітних включала в себе, поряд із загальноклінічними, наступні методи обстеження. Оцінювали гормональні показники: вміст у

венозній крові вагітних естрадіолу, прогестерону та кортизолу, тестостерону та пролактину. Гормональні дослідження здійснювали шляхом радіомунного аналізу на автоматичному комплексі “Гамма-1” з використанням наборів реактивів виробництва Інституту біоорганічної хімії Національної академії наук Республіки Беларусь (Минск), а також “Prolactin-Irma” фірми Immunotech (Чехія). Білковосинтезуюча функція трофобласту вивчалась шляхом дослідження в сироватці крові концентрацій білків зони вагітності або плацентарних білків: трофобластичного бета-глікопротеїну (ТБГ), альфа-2-мікроглобуліну фертильності (АМГФ), плацентарного альфа-1-мікроглобуліну (ПАМГ) з залученням наборів для імуноферментного аналізу на основі моноклональних антитіл до вказаних білків виробництва фірми “ДИА-М” (Росія). Стан системи гемостазу вивчався за наступними показниками: часом рекальцифікації (ЧР), протромбіновим часом (ПТЧ), тромбіновим часом (ТЧ), активністю антитромбіну-III (АТ-III), а також кількістю тромбоцитів в 1 мл крові, процентом адгезивних тромбоцитів (ПАТ) та індексом спонтанної агрегації тромбоцитів (ІСАТ), крім того, оцінювали фібринолітичну та протеолітичну активність плазми крові, для чого використовували реактиви виробництва фірми “Simko ltd” (Львів). Ультразвукове дослідження (УЗД) проводились на апараті “Aloka-1400” із застосуванням трансабдомінального та трансвагінального датчиків з частотами 5,0 та 7,5 МГц. Перераховані обстеження були проведені у 49 випадково обраних вагітних з основної групи та у всіх 30 жінок з групи контролю. Вказаний об’єм лабораторних досліджень здійснювався в динаміці та проводився двічі у кожної обстеженої жінки: в терміні 6-8 та 12-13 тижнів гестації, забір крові здійснювався зранку натще.

Основна група (96 вагітних із клінікою загрози викидня в І триместрі) була розділена на дві рівні підгрупи. Так, 48 вагітних із клінікою невиношування склали підгрупу корекції, а решта 48 жінок – підгрупу з традиційним лікуванням. Вагітні з підгрупи корекції були проліковані за запропонованою нами методикою, яка включала в себе:

1. Дидрогестерон (дуфастон) в дозі 20 мг/день з наступним зниженням до 10 мг/день. Терапію проводили до остаточного завершення періоду плацентації (16 тижнів вагітності).

2. Екстракт гінкго білоба – препарат, дія якого спрямована на покращання периферійного кровообігу та кровопостачання трофобласту. Препарат призначався в капсулах по 40 мг тричі на день.

3. Ериніт – органічний нітрат, що хімічно близький до нітрогліцерину, призначається в таблетках по 10 мг тричі на день. Він покращує мікроциркуляцію та усуває гіперагрегацію тромбоцитів завдяки збільшенню вмісту в стінці судин оксиду азоту NO, який є ендотеліальним релаксуючим фактором.

4. Магне В6 – 2 табл. тричі на день для розслаблення мускулатури матки, покращання стану нервової системи та ліквідації психічно-нервового напруження.

5. Фолієва кислота – 1 табл. тричі на день для профілактики вад розвитку плода.

6. Токоферолу ацетат (вітамін Е) – по 1 капс. (100 мг) двічі на день. Природний антиоксидант, що сприяє проліферації клітин.

Курс лікування, за винятком дидрогестерону, складав 10–12 днів і призначався, починаючи з 6-го – 8-го тижня вагітності. Курс повторювався 3 рази з інтервалом 7 – 10 днів. Терміни лікування було обрано з урахуванням перебігу клініки загрози викидня І триместру, а також особливостей ембріо- і плацентогенезу та загальноприйнятих “критичних періодів” гестації. Жінки з підгрупи з традиційним лікуванням отримували такий же терапевтичний комплекс, за винятком екстракту гінкго білоба та ериніту.

З підгрупи корекції нами були обрані 25 вагітних, які були обстежені згідно запропонованої нами описаної вище методики в терміні 6-8 та 12-13 тижнів гестації, обстеження виконувались до і після лікування. Проведено порівняння відстежуваних показників із даними, отриманими від 24 жінок з підгрупи з традиційним лікуванням. Підгрупи були паритетними за віковим, соціальним складом, анамнезом та клінічними проявами невиношування вагітності.

У всіх 96 жінок основної групи та 30 вагітних контрольної групи було здійснено аналіз перебігу вагітності, пологів, стану плаценти та стану новонароджених за даними медичної документації.

Статистична значимість змін в клінічних дослідженнях нами визначалась за допомогою параметричних критеріїв Стюдента і Фішера. Різниці між порівнюваними величинами вважали вірогідними при $p < 0,05$. Порівняння долей вибірок у відсотках здійснювалось з використанням методики Лакина Г.Ф. (1990). При статистичній обробці матеріалів нами використовувалась обчислювальна техніка: IBM-PC-сумісна EOM (Intel Pentium 4 Celeron 1,7 GHz) з наступним програмним забезпеченням: Microsoft Excel із пакету Microsoft Office XP. Обчислення відсоткових похибок у вибірках здійснювалось на програмованому мікрокалькуляторі МК-61 за методикою Иванова Ю.И., Погорелюка О.Н. (1990).

Результати досліджень та їх обговорення. Проведений нами клініко-статистичний аналіз особливостей перебігу вагітності та пологів показав, що у вагітних, які перенесли загрозу викидня в І триместрі, зростає частота різноманітних ускладнень, які свідчать про патологічні зміни функції плаценти. Зокрема, у групі жінок із невиношуванням пізні гестози розвивалися в $28,75 \pm 5,06\%$ випадків (в контролі – в $10,00 \pm 5,48\%$, $p < 0,05$). Загроза передчасних пологів неінфекційного генезу, яка є свідченням погіршеної гормональної функції плаценти, а саме зниження продукції прогестерону, виникала у вагітних, які в І триместрі були госпіталізовані з приводу загрози викидня, з частотою $23,75 \pm 4,76\%$ (у жінок із нормальним перебігом гестації – з частотою $6,67 \pm 4,55\%$, $p < 0,05$). Клінічний діагноз плацентарної недостатності (ПН) в групі з невиношуванням виставлявся в $35,00 \pm 5,33\%$ випадків (в контролі – $13,33 \pm 6,20\%$, випадків, $p < 0,05$). Також виявилось,

що порушення відшарування посліду виникало в $17,50 \pm 4,64\%$ випадків в групі із ускладненим перебігом вагітності (в контролі $3,33 \pm 3,28\%$, $p < 0,05$). Крім того, у жінок, які перенесли загрозу викидня в I триместрі, вірогідно збільшується частота ультразвукових ознак передчасного дозрівання плаценти в терміні гестації 22-24 тижні ($23,75 \pm 4,76\%$, проти $6,67 \pm 4,55\%$ в контролі, $p < 0,05$) та 35-37 тижнів ($70,00 \pm 5,12\%$, в контролі $26,67 \pm 8,07\%$, $p < 0,05$). При вивченні даних про КТГ-дослідження в терміні 35-38 тижнів гестації було встановлено, що у жінок із вказаною патологією вірогідно з більшою частотою, ніж в контрольній групі, реєстрували гіпо- та ареактивний нестресовий тест плода ($18,75 \pm 4,36\%$, в контролі $3,33 \pm 3,27\%$, $p < 0,05$), а також випадки, коли число децелерацій за час дослідження було більшим за кількість рухів плода ($15,00 \pm 3,99\%$, в контролі не було, $p < 0,05$). В підсумку у жінок з невиношуванням I триместру середня оцінка КТГ в балах була вірогідно нижчою, ніж у здорових вагітних ($8,39 \pm 0,19$ бала, у здорових $9,12 \pm 0,24$ бала, $p < 0,05$). Сумарна частота асфіксій плода в групі з невиношуванням склала $27,50 \pm 4,99\%$, при чому $8,75 \pm 3,16\%$ припало на асфіксії важкого та вкрай важкого ступенів, тоді як у групі з нормальним перебігом гестації відмічалась лише асфіксія середнього ступеня в $6,67 \pm 4,55\%$ випадків ($p < 0,05$). Крім того, у матерів із ускладненим перебігом I триместру вірогідно частіше народжувалися діти з масою тіла, малою до терміну гестації ($18,75 \pm 4,36\%$, в контролі $3,33 \pm 3,28\%$, $p < 0,05$).

Результати проведеного аналізу гормонального статусу у 49 вагітних з основної групи свідчать, що вміст в крові естрадіолу вищий порівняно із показниками у жінок з фізіологічним перебігом гестації: в 6-8 тижнів – $11,71 \pm 0,74$ нмоль/л (в контролі $9,78 \pm 0,22$ нмоль/л, $p < 0,05$), в 12-13 тижнів – $16,01 \pm 1,09$ нмоль/л (в контролі $11,78 \pm 0,46$ нмоль/л, $p < 0,05$). Рівень же прогестерону у цих вагітних був нижчим: в 6-8 тижнів гестації – $83,29 \pm 4,11$ нмоль/л (в групі здорових вагітних – $99,21 \pm 2,22$ нмоль/л, $p < 0,05$), в 12-13 тижнів – $108,90 \pm 3,90$ нмоль/л (в групі з неускладненим перебігом вагітності – $128,85 \pm 3,74$ нмоль/л, $p < 0,05$). Концентрація кортизолу в основній групі в 6-8 тижнів вагітності складала в середньому $533,37 \pm 24,71$ нмоль/л (в контролі $336,54 \pm 16,08$ нмоль/л, $p < 0,05$), в 12-13 тижнів – $579,95 \pm 25,56$ нмоль/л (в контролі відповідно $343,05 \pm 25,16$ нмоль/л, $p < 0,05$). Суттєвих відмінностей між рівнями тестостерону та пролактину у вагітних обстежених груп не виявлено, дані показники були в межах норми.

Нами була проведена якісна оцінка процесів гормональної адаптації за показниками естрадіолу, прогестерону та кортизолу. Гормональні реакції нами класифікувались на 4 типи: нормальний тип, реакція напруженості, реакція нестійкості та виснаження, за аналогією з методикою Ларичевої І.П., Витушко С.А. (1990). Як патогномонічні, оцінювали показники гормонів прогестерону та естрадіолу з відхиленням на 20% та більше, а кортизолу – на 50% і більше

від середніх величин. Патологічна гормональна реакція встановлювалась при наявності хоч одного відповідно зміненого показника.

За нашими даними, в терміні гестації 6-8 тижнів нормальний тип гормональної адаптації у жінок із загрозою переривання вагітності зустрічався в 2,83 раза рідше, ніж в контролі ($30,61 \pm 5,57\%$ проти $86,67 \pm 6,20\%$, $p < 0,05$), а частота реакції нестійкості в групі з невиношуванням була в 10,41 раза вищою, ніж у здорових вагітних (відповідно $34,69 \pm 5,75\%$ та $3,33 \pm 3,27\%$, $p < 0,05$).

В терміні вагітності 12-13 тижнів у жінок дослідної групи нормальний тип гормональної адаптації був виявлений нами в 2,80 раза рідше порівняно із жінками з неускладненим перебігом гестації ($28,57 \pm 5,48\%$ і $80,00 \pm 7,30\%$ відповідно, $p < 0,05$), а реакція нестійкості спостерігалася у 6,12 раза частіше в основній групі, ніж у контрольній ($40,82 \pm 5,92\%$ проти $6,67 \pm 4,55\%$, $p < 0,05$).

При вивченні вмісту плацентарних білків в крові вагітних було виявлено, що концентрація ТБГ у жінок з невиношуванням була вірогідно нижчою, порівняно із показниками у здорових вагітних, і складала: в 6-8 тижнів гестації – $85,53 \pm 5,56$ нг/мл (в контролі $186,50 \pm 13,60$ нг/мл, $p < 0,05$), в 12-13 тижнів – $187,53 \pm 14,57$ нг/мл (в контролі – $569,33 \pm 12,51$ нг/мл, $p < 0,05$). Вміст АМГФ в жінок із ознаками загрози викидня в I триместрі в середньому становив: в 6-8 тижнів $23,16 \pm 2,54$ нг/мл (у вагітних з нормальним протіканням гестаційного процесу – $19,87 \pm 2,14$ нг/мл, $p > 0,05$), в 12-13 тижнів – $50,51 \pm 5,69$ нг/мл (в контрольній групі – $96,30 \pm 4,04$ нг/мл, $p < 0,05$). Концентрація ПАМГ у обстежених жінок була низькою (на межі чутливості діагностичної системи) і складала: у жінок із клінікою невиношування у терміні 6-8 тижнів гестації $0,58 \pm 0,07$ нг/мл (у контролі $0,40 \pm 0,15$ нг/мл, $p > 0,05$), у 12-13 тижнів – $0,96 \pm 0,10$ нг/мл (у контролі – $0,94 \pm 0,14$ нг/мл, $p > 0,05$).

Нами також було здійснено порівняльний аналіз між основною та контрольною групою темпів приросту протягом I триместру тих показників, що найбільш чітко характеризують стан децидуально-трофобластичного комплексу, а саме: репродуктивних гормонів – естрадіолу, прогестерону, та білків вагітності – ТБГ, АМГФ. Встановлено, що темп приросту АМГФ відрізнявся між дослідною та контрольною групами найбільш суттєво. Точніше, у групі жінок із загрозою викидня зростання концентрації вказаного білку відбувалося в 3,26 рази повільніше, ніж у жінок контрольної групи ($p < 0,05$). Рівень же ТБГ у проміжку між 8-м та 12-м тижнями гестації зростав у жінок із клінікою невиношування у 1,91 раза повільніше, ніж у вагітних із нормальним перебігом гестаційного процесу ($p < 0,05$). Натомість, нами не виявлено вірогідної різниці між темпами приросту в основній та контрольній групі репродуктивних гормонів (естрадіолу та прогестерону) в терміні 6-8 – 12-13 тижнів, коли найчастіше виникає загроза переривання вагітності.

При вивченні стану системи гемостазу у жінок, вагітність яких ускладнилася невиношуванням I триместру, нами було виявлено, що загальний коагуляційний потенціал крові в основній групі дещо підвищувався ближче до кінця I триместру, що проявлялося у вірогідному

вкороченні середнього ЧР до $95,47 \pm 1,37$ с (в контролі $99,50 \pm 1,03$ с, $p < 0,05$) та ПТЧ до $18,87 \pm 0,36$ с (в контролі – $21,47 \pm 0,44$ с, $p < 0,05$). Вірогідної різниці показників ТЧ та АТ-Ш між дослідною та контрольною групами не було. Нами було виявлено значну активацію тромбоцитарно-судинного гемостазу у жінок з невиношуванням, починаючи з 6-8 тижня гестації, коли кількість тромбоцитів в 1 мл крові вірогідно зростала порівняно з контрольною групою (відповідно $299,12 \pm 3,16$ тис/мл та $268,87 \pm 3,00$ тис/мл, $p < 0,05$), як і ПАТ ($43,51 \pm 0,43\%$, в контролі $40,60 \pm 0,47\%$, $p < 0,05$) та ІСАТ ($4,95 \pm 0,20\%$, в контролі $3,03 \pm 0,17\%$, $p < 0,05$). Ця тенденція зберігається і в 12-13 тижнів гестації, коли в основній групі кількість тромбоцитів на 1 мл крові становила в середньому $287,50 \pm 2,44$ тис/мл (в групі здорових вагітних $277,40 \pm 2,13$ тис/мл, $p < 0,05$), а ІСАТ – $4,08 \pm 0,17\%$ (в контролі $3,19 \pm 0,11\%$, $p < 0,05$). Стосовно фібринолітичної активності плазми крові, то у жінок з невиношуванням нами виявлено уповільнення Хагеман-залежного фібринолізу: в 6-8 тижнів – до $32,33 \pm 0,72$ хв (у вагітних з нормальним протіканням гестаційного процесу – $26,37 \pm 0,59$ хв, $p < 0,05$), в 12-13 тижнів – $31,68 \pm 0,68$ хв (в контролі – $26,17 \pm 0,70$ хв, $p < 0,05$). Натомість, дещо прискорюється лізис згустка при вивченні потенційної активності плазміногену: в 6-8 тижнів – до $16,45 \pm 0,15$ хв (в контролі – $17,22 \pm 0,13$ хв, $p < 0,05$), в 12-13 тижнів – до $16,83 \pm 0,13$ хв (в контролі – $17,52 \pm 0,14$ хв, $p < 0,05$). Протеолітична активність плазми крові, як і рівень фібриногену, між групами вірогідно не відрізнялись.

Спираючись на отримані результати, та приймаючи до уваги дані, наведені в сучасних наукових джерелах, нам уявляється одна з можливих схем патогенезу невиношування вагітності в І триместрі неінфекційного походження, коли виникає патогенетичне хибне коло: гормональні розлади → зниження продукції плацентарних білків → зменшення впливу плацентарних білків на гемостаз, оскільки відомо, що плацентарні білки, зокрема, АМГФ, мають здатність регулювати місцевий гемостаз в системі “мати-плацента-плід”, в першу чергу в міжворсинковому просторі (Сухих Г.Т., Петрунин Д.Д., 1998; Torry D.S., Hinrichs M., Torry R.J., 2004) → активація прокоагулянтних механізмів (в першу чергу тромбоцитарно-судинного гемостазу, за рахунок появи в кров’яному руслі тканинного тромбопластину при навіть мікроскопічному відшаруванні плідного яйця) → погіршення реологічної ситуації в міжворсинковому просторі → погіршення кровопостачання плаценти, що формується, → зниження синтетичної функції плаценти, в тому числі і продукції плацентарних білків. Крім того, відомо, що зниження абсолютних рівнів ТБГ при невиношуванні викликає запуск у материнському організмі програм відторгнення, скерованих на плідне яйце, а згодом на плаценту (Ветрова Ю.В., Гусак Ю.К., Коробкова Е.С. и др., 2001). Виходячи з наведеного, ми розробили описаний вище лікувальний комплекс, дія якого спрямована на покращання кровопостачання трофобласту шляхом зменшення напруженості тромбоцитарно-судинного гемостазу.

Нами було встановлено, що ефект від наданої терапії починає проявлятися після трьох курсів лікування, тобто в нашому випадку – на 12-13 тижні вагітності. Стосовно гормонального статусу це, зокрема, проявляється в вірогідному підвищенні сироваткового рівня прогестерону порівняно з групою, жінки якої отримували традиційне лікування (відповідно $119,79 \pm 3,63$ нмоль/л та $102,31 \pm 6,87$ нмоль/л, $p < 0,05$).

Стосовно рівня плацентарних білків, слід зазначити, що в групі корекції після трьох курсів розробленого нами лікування їх рівні (крім ПАМГ) також вірогідно зростали, порівняно з жінками з традиційною терапією, а саме: рівень ТБГ в 12-13 тижнів складав $277,50 \pm 16,47$ нг/мл проти $130,55 \pm 16,07$ нг/мл відповідно ($p < 0,05$), а концентрація АМГФ – $77,87 \pm 5,35$ нг/мл проти $23,14 \pm 5,02$ нг/мл у вагітних із звичайним лікуванням невиношування ($p < 0,05$).

Крім того, в 12-13 тижнів гестації в групі корекції вірогідно зростає частота нормального типу гормональної адаптації – до $40,00 \pm 9,80\%$ (в групі з традиційною терапією $16,67 \pm 7,61\%$, $p < 0,05$) на тлі зниження частоти реакцій нестійкості до $20,00 \pm 8,00\%$ (у жінок із звичайним лікуванням невиношування – $62,50 \pm 9,88\%$, $p < 0,05$).

Нами також відмічено певне зниження загального коагуляційного потенціалу та активності тромбоцитарно-судинного гемостазу у жінок групи корекції після надання повторних курсів запропонованої нами терапії. Так, зокрема, середній ЧР в терміні 12-13 тижнів гестації вірогідно подовжувався, порівняно з дослідною групою, жінки якої отримували традиційне лікування невиношування (відповідно $99,94 \pm 1,81$ с та $91,95 \pm 1,71$ с при $p < 0,05$), як і ПТЧ (відповідно $20,05 \pm 0,45$ с проти $17,95 \pm 0,51$ с, $p < 0,05$) та ТЧ ($18,90 \pm 0,35$ с проти $16,85 \pm 0,66$ с в групі з традиційною корекцією, $p < 0,05$); в цьому ж терміні було встановлено зменшення кількості тромбоцитів на 1 мл крові – до $274,45 \pm 1,48$ тис/мл (в групі з традиційним лікуванням $300,55 \pm 3,63$ тис/мл, $p < 0,05$), ПАТ – до $38,73 \pm 0,60\%$ (в групі порівняння $43,25 \pm 0,43$, $p < 0,05$) та ІСАТ – до $3,50 \pm 0,14\%$ (в групі порівняння $4,67 \pm 0,25$, $p < 0,05$).

Суттєвого впливу запропонованої нами терапії на фібринолітичну та протеолітичну активність плазми крові відмічено не було. Однак слід зазначити, що у групі корекції середній рівень фібриногену в проміжку між 8-м та 12-м тижнями гестації зменшився на $14,24\%$ ($p < 0,05$), тоді як у групі із традиційним лікуванням він залишався практично незмінним.

При вивченні кореляційних зв'язків між показниками, що характеризують різні ланки патогенезу невиношування у жінок обстежених нами груп, нами було віднайдено, що в терміні 12-13 тижнів вагітності існує від'ємний кореляційний зв'язок між концентрацією в крові ТБГ і кількістю тромбоцитів в 1 мл крові ($r = -0,50$, $p < 0,05$), а також відсотком адгезивних тромбоцитів ($r = -0,58$, $p < 0,05$). Так само зворотній кореляційний зв'язок в 12-13 тижнів гестації нами встановлено і між рівнем АМГФ та кількістю тромбоцитів в 1 мл крові ($r = -0,55$, $p < 0,05$), а також відсотком

адгезивних тромбоцитів ($r = -0,50$, $p < 0,05$). З боку гормональної ланки найсильніше на тромбоцитарно-судинний гемостаз впливав кортизол. Його рівень в 12-13 тижнів гестації також негативно корелював із кількістю тромбоцитів в 1 мл крові ($r = -0,52$, $p < 0,05$), та відсотком адгезивних тромбоцитів ($r = -0,57$, $p < 0,05$). Таким чином, нами зроблено висновок, що ТБГ, АМГФ та кортизол є головними “засобами стримування” прокоагулянтних механізмів, зокрема, тромбоцитарно-судинної ланки гемостазу, при невиношуванні вагітності в I триместрі, що підтверджується зворотними кореляційними зв'язками між даними групами показників. Дефіцит ТБГ та АМГФ при загрозі викидня, на нашу думку, може частково компенсуватися підвищенням рівня кортизолу в крові. Прогресивне зниження рівнів цих гестаційних протеїнів при недостатності функції трофобласту, як ми вважаємо, може призвести до виникнення більш важких порушень в системі регуляції агрегантного стану крові, аж до виникнення проявів ДВЗ-синдрому.

В результаті відстеження перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду, а також стану новонароджених дітей у 48 вагітних з групи корекції та 42 жінок із традиційним лікуванням невиношування (зазначимо, що у 6 жінок, $12,50 \pm 4,77\%$ із групи, що отримувала традиційну корекцію загрози викидня I триместру відбулися самовільні викидні в терміні гестації 14-21 тижнів), було виявлено, що частота гестозів II половини вагітності істотно менша у групі корекції порівняно з групою жінок, які отримували звичайне лікування невиношування в I триместрі ($12,50 \pm 4,77\%$ проти $30,95 \pm 7,13\%$, $p < 0,05$), як і частота загрози передчасних пологів (в групі корекції $8,33 \pm 3,99\%$, в групі порівняння $23,81 \pm 5,88\%$, $p < 0,05$) та клінічно діагностованої ПН ($12,50 \pm 4,77\%$ в групі корекції проти $35,71 \pm 7,39\%$, $p < 0,05$). Звертає на себе увагу також вірогідне збільшення, порівняно із групою корекції, частоти порушень відшарування посліду у жінок, яким в I триместрі при загрозі викидня призначали традиційне лікування – $16,67 \pm 5,75\%$ проти $2,08 \pm 2,06\%$ в групі корекції ($p < 0,05$).

При вивченні даних додаткових методів обстеження встановлено, що на ультразвуковому обстеженні плаценти в 22-24 тижні гестації ознаки передчасного дозрівання плаценти були виявлені в $45,24 \pm 7,68\%$ випадків в групі з традиційним лікуванням проти $12,50 \pm 4,77\%$ випадків в групі із рекомендованою терапією ($p < 0,05$). При ультразвуковому обстеженні плаценти в терміні гестації 35-37 тижнів III ступінь зрілості плаценти був діагностований у $35,42 \pm 6,90\%$ жінок із групи корекції та у $57,14 \pm 7,64\%$ вагітних із групи, що отримували традиційну терапію загрози викидня в I триместрі ($p < 0,05$). Натомість II ступінь був діагностований у $64,58 \pm 6,90\%$ жінок з групи корекції та у $42,86 \pm 7,64\%$ вагітних із групи з традиційним лікуванням ($p < 0,05$). КТГ-обстеження в терміні 35-38 тижнів показало, що середня оцінка стану плода була вірогідно вищою у вагітних, які в I триместрі при загрозі викидня приймали розроблений нами лікувальний комплекс, порівняно із жінками, які отримували звичайне лікування (відповідно $8,91 \pm 0,22$ бала та $8,24 \pm 0,20$ бала, $p < 0,05$);

крім того, у групі корекції менша частка випадків гіпо-та ареактивних нестресових тестів, порівняно з групою з традиційною терапією невиношування малих термінів (відповідно $10,42 \pm 4,41\%$ та $28,57 \pm 6,97\%$, $p < 0,05$).

При вивченні патогістологічних особливостей плацент нами знайдено, що в плацентах жінок, які при загрозі викидня в I триместрі отримували запропонований нами лікувальний комплекс, вірогідно рідше, порівняно із групою з традиційним лікуванням, зустрічаються потовщення синцитіокапілярних мембран (відповідно $8,33 \pm 3,99\%$ та $40,48 \pm 7,57\%$, $p < 0,05$) і частіше відмічаються такі компенсаторні реакції, як накопичення синцитіальних проліферативних вузликів (в групі корекції $56,25 \pm 7,16\%$ випадків, в групі порівняння $21,43 \pm 6,33\%$ випадків, $p < 0,05$) та гіперплазія судин (частота в групі корекції склала $60,42 \pm 7,06\%$, в групі із звичайною терапією $19,04 \pm 6,06\%$, $p < 0,05$). Всього ПН, за даними патогістологічного дослідження, була діагностована у 13 вагітних ($27,08 \pm 6,41\%$) з групи корекції. В групі з традиційною терапією невиношування малих термінів ПН зустрічалася вірогідно частіше і була визначена в плацентах 27 жінок ($64,29 \pm 7,39\%$) при $p < 0,05$.

При відстеженні якісних кореляційних зв'язків між особливостями динаміки досліджуваних показників і наявністю ускладнень вагітності та пологів у жінок обстежених груп виявилось, що, зокрема, менш ніж 50-відсоткове зростання концентрації ТБГ в сироватці крові в проміжку між 6-8 і 12-13 тижнями вагітності корелює із виникненням клінічно діагностованої ПН в III триместрі з коефіцієнтом $r = 0,61$. Крім того, відсутність вірогідного збільшення кількості в крові АМГФ між 6-8 і 12-13 тижнями гестації корелює із виникненням клінічно діагностованої ПН в III триместрі з коефіцієнтом $r = 0,64$. Для порівняння слід зазначити, що найінформативніший критерій з інших груп показників (крім білків вагітності), а саме відсутність вірогідного зростання плазменного вмісту прогестерону у обстежених нами жінок корелює із виникненням клінічно діагностованої ПН в III триместрі з коефіцієнтом $r = 0,41$.

Під час вивчення стану здоров'я дітей, народжених жінками обстежених груп, було встановлено, що сумарна частота випадків народження в асфіксії дітей від матерів з групи корекції істотно нижча порівняно із групою контролю (відповідно $4,17 \pm 2,88\%$ та $19,04 \pm 6,06\%$, $p < 0,05$). Середня маса тіла дітей, народжених матерями, що отримували запропонований лікувальний комплекс, була вірогідно вищою, ніж в групі порівняння ($3176,00 \pm 69,02$ г проти $2915,68 \pm 78,20$ г, $p < 0,05$). Також в групі корекції нижча частота народження дітей з масою тіла, малою до терміну гестації: $6,25 \pm 3,49\%$ (в групі із звичайним лікуванням загрози викидня I триместру $26,19 \pm 6,78\%$, $p < 0,05$). Термін перебування в стаціонарі новонароджених від матерів з групи корекції вірогідно не відрізнявся від такого у групі з традиційним лікуванням невиношування I триместру ($6,65 \pm 0,37$ доби проти $7,07 \pm 0,25$ доби). На основі наведеного можна зробити висновок що запропонована нами комплексна терапія невиношування в I триместрі гестації призводить до покращання функцій

трофобласту та нормалізації стану системи гемостазу у вагітних жінок, що позитивно впливає на перебіг вагітності, пологів та стан їх новонароджених дітей.

ВИСНОВКИ

В дисертації наведено клінічне узагальнення і нове вирішення наукової задачі – удосконалення лікувально-профілактичних заходів у жінок, які на початок вагітності мали загрозу її переривання, шляхом вивчення білковосинтезуючої функції трофобласту, системи гемостазу та гормональних показників в першому триместрі та плацентарної недостатності в більш пізніх термінах вагітності, що дало можливість знизити частоту невиношування вагітності та перинатальних ускладнень.

1. Перебіг вагітності і пологів у жінок із невиношуванням в I триместрі супроводжується зростанням, порівняно із здоровими жінками, частоти множинних ускладнень під час вагітності, зумовлених порушеннями функції трофобласту в ранніх термінах, зокрема, гестозів II половини вагітності – в 2,88 раза, плацентарної недостатності – в 2,38 раза, загрози передчасних пологів – в 3,56 раза, аномалій пологової діяльності – в 5,63 раза, порушення відшарування посліду – в 5,25 раза, асфіксії новонароджених – в 3,93 раза.

2. При розвитку симптомокомплексу невиношування в I триместрі спостерігається зниження, порівняно із здоровими вагітними, рівня в крові прогестерону в середньому на 16,05% в терміні 6-8 тижнів та на 15,48% в терміні 12-13 тижнів гестації. Крім того, у вагітних із загрозою викидня в I триместрі відмічаються зміни гормональної адаптації, що проявляється збільшенням частоти реакцій нестійкості, порівняно із здоровими вагітними, в 10,41 раза в 6-8 тижнів і в 6,12 раза в 12-13 тижнів гестації.

3. При ознаках невиношування в I триместрі відбуваються зміни білковосинтезуючої функції трофобласту у вигляді зниження вмісту в крові гестаційних протеїнів: ТБГ та АМГФ. В 6-8 тижнів вагітності відмічається зниження рівня ТБГ в середньому в 2,18 раза, в 12-13 тижнів – в 3,04 раза, порівняно із здоровими вагітними. Концентрація АМГФ в терміні 12-13 тижнів в основній групі в 1,91 раза нижча порівняно із неускладненим перебігом вагітності.

4. У вагітних із ознаками загрози викидня спостерігається напруження прокоагуляційних систем крові. Відмічається активація тромбоцитарно-судинного гемостазу: кількість тромбоцитів на 1 мл крові зростає на 11,25% в 6-8 тижнів і на 3,64% в 12-13 тижнів гестації, індекс спонтанної агрегації тромбоцитів зростає, порівняно з нормою, в 1,63 раза в 6-8 тижнів і в 1,28 раза в 12-13 тижнів гестації. Змінюються і показники загального коагуляційного потенціалу: час рекальцифікації в терміні 12-13 тижнів скорочується в середньому на 4,05%, а протромбіновий час – на 12,11%.

5. Концентрація ТБГ в крові жінок із загрозою викидня в 12-13 тижнів гестації зворотно корелює з кількістю тромбоцитів в 1 мл крові ($r = -0,50$), та з відсотком адгезивних тромбоцитів ($r = -0,58$). Рівень АМГФ в цьому ж терміні зворотно корелює із згаданими показниками гемостазу з коефіцієнтами відповідно ($r = -0,55$), ($r = -0,50$).

6. У вагітних з невиношуванням І триместру в подальшому розвивається плацентарна недостатність. Прогностичними факторами є: порушення динаміки зростання концентрації ТБГ (зростання менш ніж на 50%) в сироватці крові в проміжку між 6-8 і 12-13 тижнями вагітності, яке корелює із виникненням клінічно діагностованої плацентарної недостатності в III триместрі ($r = 0,61$), та відсутність вірогідного збільшення в крові кількості АМГФ в цьому ж часовому проміжку, яке корелює із виникненням клінічно діагностованої плацентарної недостатності в III триместрі ($r = 0,64$).

7. Розроблено лікувально-профілактичний комплекс при невиношуванні І триместру, який включає в себе гормональну терапію (дидрогестерон), екстракт гінкго білоба та ериніт. Використання даного комплексу призводить до підвищення вмісту в крові ТБГ в середньому на 87,28%, та АМГФ – в 3,36 раза в терміні 12-13 тижнів гестації, крім того, в цьому ж терміні кількість прогестерону зростає в середньому на 17,09%, порівняно з жінками із звичайною терапією загрози викидня. На тлі запропонованого лікування в 2,40 раза зростає частота нормальних реакцій гормональної адаптації при зменшенні в 3,13 раза частоти реакцій нестійкості та виснаження, порівняно з вагітними, які отримували традиційну терапію невиношування в І триместрі.

8. Використання запропонованого комплексного лікування загрози викидня сприяє нормалізації показників системи гемостазу в кінці І триместру. Зокрема, кількість тромбоцитів в 1 мл крові зменшується на 8,50%, відсоток адгезивних тромбоцитів – на 4,52%, а ІСАТ – в 1,33 раза. Також відбувається подовження часу рекальцифікації на 8,69%, протромбінового часу – на 11,70%, тромбінового часу – на 12,17% порівняно із жінками, які приймали звичайне лікування загрози викидня в І триместрі.

9. Застосування запропонованого комплексного лікування сприяє зниженню частоти акушерських та перинатальних ускладнень: гестозів II половини вагітності – в 2,48 раза (з $30,95 \pm 7,13\%$ в групі з традиційною терапією до $12,50 \pm 4,77\%$ в групі, що отримувала запропонований лікувальний комплекс) загрози передчасних пологів – в 2,86 раза (з $23,81 \pm 5,88\%$ до $8,33 \pm 3,99\%$), клінічно діагностованої плацентарної недостатності – в 2,85 раза (з $35,71 \pm 7,39\%$ до $12,50 \pm 4,77\%$) асфіксії новонароджених – в 4,55 раза (з $19,04 \pm 6,06\%$ до $4,17 \pm 2,88\%$), що дозволяє рекомендувати даний метод в практику рододопоміжних закладів.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Вагітні з ознаками невиношування в І триместрі є групою ризику по розвитку плацентарної недостатності. З метою діагностики порушень функції трофобласту та плаценти, що формується, при невиношуванні в І триместрі гестації треба визначати в сироватці крові рівні білків вагітності (ТБГ, АМГФ), а також гормонів (естрадіолу, прогестерону, кортизолу). Дослідження слід проводити двічі: в 6-8 та в 12-13 тижнів гестації. Відсутність дво-трикратного зростання концентрацій ТБГ та АМГФ у вказаному часовому проміжку, а також наявність гормональних реакцій нестійкості та виснаження слід вважати несприятливою прогностичною ознакою стосовно розвитку плацентарної недостатності в пізніших термінах вагітності.

2. При невиношуванні вагітності в ранні терміни слід використовувати препарати, що покращують агрегантний стан крові. Рекомендованими є екстракт гінкго білоба по 40 мг 3 рази на день, ериніт по 10 мг 3 рази на день на протязі 10-12 днів.

3. Проведення трьох циклів запропонованої терапії при невиношуванні в ранні терміни гестації (дидрогестерон, ериніт, екстракт гінкго білоба, Магне-В6, фолієва кислота, вітамін Е) є підґрунтям для профілактики розвитку плацентарної недостатності та покращання адаптації системи „мати-плацента-плід” протягом всієї вагітності.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Корекція децидуально-трофобластичних порушень у жінок з невиношуванням // Бук. мед. вісник. – 2001. – №3. – С.26-27.

2. Сироваткові рівні білків зони вагітності та репродуктивних гормонів у жінок із загрозою викидня в першому триместрі // Вісн. наук. досл. – 2003. – №1. – С.73 – 74 (у співавторстві з Кравченко О.В.). Дисертантом особисто здійснено забір матеріалу, обробку результатів, написання статті та підготовка її до друку.

3. Оцінка ефективності корекції децидуально-трофобластичних порушень у жінок із невиношуванням в ранні терміни гестації // Вісн. наук. досл. – 2004. – №2. – С.68-69 (у співавторстві з Кравченко О.В.). Дисертантом особисто проведено забір матеріалу, обробку результатів, написання статті та підготовка її до друку.

4. Прогностична цінність децидуально-трофобластичних порушень у жінок з невиношуванням // Збірн. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед. – 2003. – С.480-483 (у співавторстві з Кравченко О.В., Плачинтою О.В.). Дисертантом особисто здійснено забір матеріалу, обробку результатів, написання статті.

5. Комплексний підхід до лікування децидуально-трофобластичних порушень у жінок з невиношуванням // Збірн. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед. – 2004. – С.522-526 (у співавторстві з Кравченко О.В.). Дисертантом особисто здійснено забір матеріалу, обробку результатів, написання статті та підготовка її до друку.

6. Плацентографія – ультразвукові можливості ранньої діагностики синдрому затримки розвитку плода // Збірн. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед. – 2004. – С.526-529 (у співавторстві з Кравченко О.В., Степановою Є.С.). Дисертантом особисто здійснено обробку результатів та написання статті.

7. Визначення білків зони вагітності та гормонів фетоплацентарного комплексу у жінок з ознаками загрози переривання вагітності в ранніх термінах // Актуальні питання клінічної та експериментальної медицини. Збірн. наук. праць, присвячених 83-й підсумковій науковій конференції співробітників Буковинської державної медичної академії. – Чернівці: 2002. – С.45 – 47 (у співавторстві з Кравченко О.В.). Дисертантом особисто здійснено забір матеріалу, обробку результатів, написання статті та підготовка її до друку.

8. Практическое значение диагностических критериев при невынашивании беременности // Материалы Международной научно-практической конференции “Здоровье семьи – XXI век. – Гоа (Индия). – С.150-153 (у співавторстві з Кравченко Е.В.). Дисертантом особисто здійснено забір матеріалу, обробку результатів, написання статті та підготовка її до друку.

9. Особливості змін у системі регуляції агрегатного стану крові у здорових вагітних в малих термінах гестації // Актуальні питання клінічної та експериментальної медицини. Збірн. наук. праць, присвячених 84-й підсумковій науковій конференції співробітників Буковинської державної медичної академії. – Чернівці: 2003. – С.26 – 28 (у співавторстві з Ясніковською С.М.). Дисертантом особисто здійснено забір матеріалу, обробку результатів, написання статті.

10. До питання корекції стану первинного гемостазу у вагітних із клінікою невиношування в І триместрі // Актуальні питання клінічної та експериментальної медицини. Збірн. наук. праць, присвячених 85-й підсумковій науковій конференції співробітників Буковинської державної медичної академії. – Чернівці: 2004. – С.21-24.

11. Определение белков зоны беременности и гормонов фето-плацентарного комплекса у беременных с невынашиванием // Материалы 4-го Российского научного форума “Охрана здоровья матери и ребенка”. – М.: 2002. – С. 226-228 (у співавторстві з Кравченко Е.В.). Дисертантом особисто здійснено забір матеріалу, обробку результатів, написання тез та підготовка її до друку.

12. Морфометричні особливості плацент у жінок із невиношуванням в І триместрі гестації. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції “Актуальні проблеми морфологічної діагностики хвороб плода і дитини”// Бук. мед. вісник. – 2004. – №3-4. – С.311 (у співавторстві з Кравченко О.В.). Дисертантом особисто здійснено забір матеріалу та написання тез.

13. Деклараційний патент України на винахід №41203А (опубліковано 15.08.2001, бюл.№7) “Спосіб прогнозування невиношування вагітності в ранніх термінах” (у співавторстві з Кравченко О.В.). Дисертантом особисто здійснено підготовка матеріалів з патентування та подання патенту до друку.

14. Деклараційний патент України № 69776А (опубліковано 15.09.2004, бюл.№9) “Спосіб лікування плацентарної недостатності при невиношуванні вагітності у ранніх термінах” (у співавторстві з Кравченко О.В.). Дисертантом особисто здійснено підготовка матеріалів та подання патенту до друку.

АНОТАЦІЯ

Бербець А.М. Перебіг вагітності, пологів та стан плода у жінок, які перенесли загрозу переривання вагітності в І триместрі. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство і гінекологія. – Інститут педіатрії, акушерства та гінекології Академії медичних наук України, Київ, 2005.

У роботі проведено комплексне визначення порушень білковосинтезуючої функції трофобласту, гормональної адаптації, та розладів в системі гемостазу в патогенезі невиношування І триместру гестації, а також перебіг вагітності, пологів та стан плода у жінок, чия вагітність ускладнилась невиношуванням в І триместрі. Обстежено 96 жінок із клінічною картиною невиношування вагітності і 30 здорових вагітних в 6-8 та 12-13 тижнів гестації. Встановлено, що при розвитку симптомокомплексу невиношування спостерігається вірогідне зниження, порівняно із здоровими вагітними, рівня в крові гормону прогестерону, а також білків зони вагітності – ТБГ та АМГФ; крім того, відбувається активація системи гемостазу, зокрема, тромбоцитарно-судинної ланки та загального коагуляційного потенціалу. Запропоновано комплексне лікування невиношування І триместру, спрямоване на покращання кровопостачання трофобласту, з використанням гормональної терапії, екстракту гінкго білоба та ериніту, застосування якого сприяє зниженню частоти акушерських та перинатальних ускладнень: гестозів II половини вагітності – в 2,48 раза, загрози передчасних пологів – в 2,86 раза, плацентарної недостатності – в 2,85 раза, асфіксії новонароджених – в 4,55 раза.

Ключові слова: невиношування, гормони, білки вагітності, гемостаз, екстракт гінкго білоба, ериніт.

ANNOTATION

Berbets A.M. Outcomes of pregnancy and condition of fetus in women who had miscarriage in first trimester of pregnancy. – The manuscript.

Dissertation for competition of scientific degree of the candidate of medical sciences on speciality 14.01.01 – obstetrics and gynecology. – Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, 2005.

Dissertation contains researches of changes of levels of hormones, pregnancy-specified proteins and indices of hemostatic system due to miscarriage in the first trimester of pregnancy. Moreover, outcomes of pregnancy and condition of fetus in women who had miscarriage in the first trimester of pregnancy have been studied. 96 women with miscarriage and 30 healthy pregnant women have been observed on 6-8 and 12-13 weeks of gestation. It has been established that serum levels of progesterone, PP-12 and PP-14 are considerably decreasing in comparison with healthy pregnant women; the activity of trombocytes and blood coagulation system is increasing. Two medicines (erynitum, extract of ginkgo biloba) have been used in complex with hormonal treatment. Offering treatment has been considerate as improving the blood circulation in trophoblast and decreasing the frequency of disorders, associated with placental dysfunction: preeclampsia – in 2,48 times, threatened pre-term labors – in 2,86 times, placental insufficiency – in 2,85 times, neonatal asphyxia – in 4,55 times.

Key words: miscarriage, hormones, pregnancy-specified proteins, hemostasis, extract of ginkgo biloba, erynitum.

АННОТАЦИЯ

Бербец А.Н. Течение беременности, родов и состояние плода у женщин, перенесших угрозу прерывания беременности в I триместре. – Рукопись.

Диссертация на соискания ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология. – Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Академии медицинских наук Украины, Киев, 2005.

В работе проведено комплексное определение нарушений белковосинтезирующей функции трофобласта, гормональной адаптации и нарушений в системе гемостаза в патогенезе невынашивания в первом триместре беременности, а также клиническое течение беременности, родов и состояние плода у женщин, перенесших угрозу прерывания беременности в I триместре. Обследовано 96 беременных с клинической картиной невынашивания в виде угрозы выкидыша и 30 здоровых женщин в 6-8 и 12-13 недель беременности. Установлено, что при развитии симптомокомплекса невынашивания в I триместре наблюдается достоверное, в сравнении со здоровыми беременными, снижение сывороточного уровня прогестерона в среднем на 16,05% в 6-8 недель и на 15,48% в 12-13 недель беременности ($p<0,05$). Кроме того, у беременных с клиническими признаками невынашивания отмечаются изменения гормональной адаптации в виде увеличения частоты реакций неустойчивости в 10,41 раза в 6-8 недель и в 6,12 раза в 12-13 недель гестации, по сравнению с группой контроля ($p<0,05$). Также обнаружено, что у женщин с осложненным протеканием беременности происходят изменения белковосинтезирующей функции трофобласта в виде снижения в крови уровня белков зоны беременности: ТБГ и АМГФ. В 6-8 недель беременности наблюдается снижение уровня ТБГ в среднем в 2,18 раза, в 12-13 недель – в

3,04 раза, в сравнении со здоровыми беременными ($p<0,05$). Концентрация АМГФ в сроке гестации 12-13 недель в 1,91 раза ниже, чем в контроле ($p<0,05$). Со стороны системы свертывания крови при невынашивании выявлены следующие изменения: происходит активация тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза и общего коагуляционного потенциала. В частности, количество тромбоцитов на 1 мл крови возрастает на 11,25% в 6-8 недель беременности и на 3,64% в 12-13 недель ($p<0,05$), индекс спонтанной агрегации тромбоцитов возрастает, в сравнении с нормой, в 1,63 раза в 6-8 недель и в 1,28 раза в 12-13 недель гестации ($p<0,05$). Время рекальцификации при невынашивании на 12-13-й неделе сокращается в среднем на 4,05%, а протромбиновое время – на 12,11% ($p<0,05$). Выявлено, что у беременных с невынашиванием в I триместре в более поздних сроках развивается плацентарная недостаточность, причем прогностическими критериями являются недостаточное (менее чем на 50%) возрастание концентрации ТБГ и отсутствие достоверного увеличения уровня АМГФ (коэффициенты корреляции r с плацентарной недостаточностью соответственно 0,61 и 0,64). Предложено комплексное лечение невынашивания I триместра с использованием экстракта гинкго билоба и эринита в сочетании с гормональной терапией, которое направлено на улучшение кровоснабжения трофобласта. Разработанное лечение ведет к повышению содержания в крови ТБГ в среднем на 87,28% и АМГФ – в 3,36 раза на 12-й – 13-й неделе гестации, а также к возрастанию среднего количества прогестерона на 17,09% в сравнении с беременными, получавшими традиционное лечение угрозы прерывания беременности ($p<0,05$). Также под влиянием разработанного лечения происходит нормализация показателей системы свертывания крови в I триместре. В частности, количество тромбоцитов на 1 мл крови снижается на 8,50%, процент адгезионных тромбоцитов – на 4,53%, а индекс спонтанной агрегации тромбоцитов – в 1,33 раза ($p<0,05$). Также происходит удлинение времени рекальцификации на 8,69%, протромбинового времени – на 11,70%, тромбинового времени – на 12,17%, по сравнению с женщинами, принимавшими традиционное лечение угрозы прерывания беременности в I триместре. Установлено, что применение разработанного терапевтического комплекса ведет к снижению частоты акушерских и перинатальных осложнений: гестозов II половины беременности – в 2,48 раза, угрозы преждевременных родов – в 2,86 раза, плацентарной недостаточности – в 2,85 раза, асфиксий новорожденных – в 4,55 раза.

Ключевые слова: невынашивание, гормоны, белки беременности, гемостаз, экстракт гинкго билоба, эринит.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АМГФ – альфа-2-мікроглобулін фертильності

АТ–ІІІ – антитромбін ІІІ

ДВЗ-синдром – синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання
крові

ІСАТ – індекс спонтанної агрегації тромбоцитів

КТГ – кардіотокографічне дослідження

ПАМГ – плацентарний альфа-1-мікроглобулін

ПАТ – процент адгезивних тромбоцитів

ПН – плацентарна недостатність

ПТЧ – протромбіновий час

ТБГ – трофобластичний бета-1-глікопротеїн

ТЧ – тромбіновий час

УЗД – ультразвукове дослідження

ЧР – час рекальцифікації